

## ORIGINAL ARTICLE

## 4기 유방암에서 원발 종양의 수술적 제거가 생존에 미치는 영향

안수경 · 한원식 · 문형곤 · 유종한 · 고은영 · 배진혜 · 민준원 · 김태유<sup>1</sup> · 임석아<sup>1</sup> · 오도연<sup>1</sup> · 한세원<sup>1</sup> · 하성환<sup>2</sup> · 지의규<sup>2</sup>  
오승근 · 윤여규 · 김성원 · 황기태 · 노동영서울대학교 의과대학 외과학교실 · <sup>1</sup>내과학교실 · <sup>2</sup>방사선종양학교실

## The Impact of Primary Tumor Resection on the Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer

Soo Kyung Ahn, Wonshik Han, Hyeong-Gon Moon, Jong-Han Yu, Eunyoung Ko, Jin Hye Bae, Jun Won Min, Tae-You Kim<sup>1</sup>, Seock-Ah Im<sup>1</sup>, Do-Youn Oh<sup>1</sup>, Sae-Won Han<sup>1</sup>, Sung Whan Ha<sup>2</sup>, Eui Kyu Chie<sup>2</sup>, Seung Keun Oh, Yeo-Kyu Youn, Sung-Won Kim, Ki-Tae Hwang, Dong-Young NohDepartments of Surgery, <sup>1</sup>Internal Medicine, and <sup>2</sup>Radiation Oncology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The main treatment for stage IV breast cancer is currently systemic therapy. Surgical resection of the primary tumor is usually done for treating the tumor-related complications. Recent studies have suggested that surgery may improve the long-term survival of stage IV breast cancer patients. We evaluated the impact of the primary surgical resection site on the survival of stage IV breast cancer patients. **Methods:** We reviewed the records of the stage IV breast cancer patients who were treated at Seoul University Hospital between April 1992 and December 2007. The tumor and clinical characteristics, the type of treatments and the overall survival were compared between the surgically versus nonsurgically treated patients. **Results:** Of the 198 identified patients, 110 (55.8%) received surgical excision of their primary tumor and 88 (44.2%) did not. The mean survival was

67 months vs. 42 months for the surgically treated patients vs. the patients without surgery, respectively ( $p=0.0287$ ). On a multivariate analysis with using the Cox model and after adjusting for the estrogen receptor status, visceral metastases, the number of metastatic sites and trastuzumab treatment, surgery was an independent factor for improved survival (hazard ratio, 0.55; 95% confidence interval, 0.31-0.97;  $p=0.041$ ). **Conclusion:** Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer patients was independently associated with improved survival. Randomized prospective trials are needed to firmly recommend surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer patients.

Key Words: Breast neoplasms, Neoplasm metastasis, Stage IV, Surgery, Survival  
중심단어: 유방암, 암 전이, 4기, 수술, 생존

## 서 론

한국여성에서 유방암의 발생이 빠른 속도로 증가하고 있다. 유

방암의 발생 빈도는 1996년 3,801명에서 2006년에 11,275명으로 늘어나 10년 사이에 약 3배가 증가하였다. 이들 환자 중 처음 진단 받은 환자의 약 3%가 4기로 판정되는 것으로 되어 있다.<sup>(1)</sup>

4기 유방암의 치료는 비수술적 치료인 항암화학요법, 호르몬요법, 표적치료 등의 전신 치료가 원칙이다. 4기 유방암에서의 수술적 치료는 종양의 감연, 괴양, 출혈 등 합병증 발생시에 이를 최소화하는 보조적인 목적으로만 시행되었다. 이는 전이성 유방암은 치유가 불가능하며, 4기 유방암 환자의 생존율에 영향을 미치는 것은 원발병소가 아닌 전이된 종양 때문이고 원발병소의 제거가

## 책임저자: 한원식

110-744 서울시 중로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 02-2072-1958, Fax: 02-766-3975

E-mail: hanw@snu.ac.kr

접수일: 2009년 9월 3일 게재승인일: 2009년 11월 23일

본 연구는 폐암, 유방암/난소암 유전체 연구센터의 연구비를 지원받아 수행되었음(01-PJ3-PG6-01GN07-0004).

생존율에 영향을 미치지 않을 것이라는 주장에서 비롯되었다.(2) 또한 원발병소의 제거가 오히려 전이암의 성장을 촉진시키고(3) 혈관신생을 촉진시킬 것이라는(4) 실험적 근거가 제시되기도 하였다. 그러나 2002년 Khan 등(5)이 전이 유방암에서 음성절제연을 확보한 원발종양의 수술적 제거 시에는 생존율이 유의하게 높다고 보고한 후, 전이 유방암에서 원발종양의 제거가 생존율에 미치는 영향에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다.(6-11) Khan 등(5)은 고찰에서, 원발종양은 수술에 의해 쉽게 제거될 수 있는 하나의 전이 병소로 간주할 수 있으며, 국소 병변을 제어하지 못하면 종양의 전신적인 재파종(reseeding)의 근원이 될 것이라고 하였다.

또한 간접적인 증거로서 유방전절제술 후 방사선치료가 생존율을 향상시키며(12,13) 국소재발의 증가가 15년 생존율의 감소로 이어진다(14)는 보고는 원발종양의 잔존이 추가적인 원격전이의 요인이 될 수 있음을 보여주는 것이다. 이외에도 전이 대장암, 신장암, 위암, 난소암 등에서 원발암의 제거를 통한 국소제어가 생존율을 증가시킨다는 보고가 있어,(15-18) 유방암에서도 유사한 효과를 기대하게 된다.

본 연구는, 전이 유방암으로 생존율에 영향을 주는 요인을 규명하고, 원발종양의 수술적 제거가 생존율을 증가시킨다는 가설을 검증하려는 목적으로 시행되었다.

## 방 법

### 대상 환자

1992년 4월부터 2007년 12월까지 서울대학교병원에서 진단 당시 4기 유방암으로 치료받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 4기 유방암은 American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 6판에 의거하여 원격전이가 있는 경우로 정의하였다. 원격전이는 흉부 전산화단층촬영, 뼈스캔, 전신 양전자방출단층촬영, 간 초음파 등을 시행하여 영상학적으로 진단이 된 경우와 전이가 의심되는 병소에서 조직학적으로 확진된 경우를 모두 포함하였다. 수술 후 3개월 이내에 전이가 진단된 경우도 대상 환자군에 포함하였다.

대상환자의 다음과 같은 임상 병리적 특성과 치료의 종류를 조사하였다: 환자의 나이, 종양의 크기, 조직학적 등급, 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론수용체, HER2, 수술의 종류, 겨드랑이 림프절 절제 여부, 전이된 장기의 수, 전이 부위, 항암화학치료 여부, 방사선치료 여부, 호르몬치료 여부, trastuzumab 치료 여부.

추적 기간이 90일 미만이거나, 어떤 종류의 전신치료도 받지 않았거나, 전이 유방암을 진단받기 전에 다른 원발암을 진단 받은 환자들은 분석에서 제외되었다.

### 통계 분석

생존기간은 4기 유방암으로 진단 받은 날부터 어떤 원인이든지 사망까지의 기간 혹은 마지막 외래 방문까지의 기간으로 정의하였다. 환자를 원발종양에 대한 수술적 절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 두 군으로 나누었다. 두 환자군의 임상 병리적 특성의 비교는 chi-square test를 이용하였다. 두 군의 생존율 비교는 Kaplan-Meier법을 이용하였으며 통계적인 유의성은 log-rank test를 통해 산출하였다. 생존율에 영향을 미치는 여러 요인들을 보정한 후에도 수술 여부가 독립적으로 생존율에 영향을 미치는지 확인하기 위해서 다변량분석을 하였다. 다변량분석은 Cox proportional hazards model을 이용하였으며 hazard ratios (HR)와  $p$  값을 구하였다.  $p < 0.05$ 일 경우 통계적으로 유의한 것으로 보았다. 모든 통계학적인 분석은 SPSS software (version 11.0; SPSS Inc, Chicago, USA)를 사용하였다.

## 결 과

1992년 4월과 2007년 12월 사이에 4기 유방암으로 치료를 받은 환자는 198명이었다. 이 중 88명이 항암화학요법, 호르몬요법, trastuzumab과 같은 표적치료 등을 포함한 수술 이외의 치료를 받았고, 110명이 이러한 전신 치료와 함께 원발 종양의 수술적 제거술을 받았다.

대상 환자들의 평균 연령은 48세(24-77세)였고, 62.1%의 환자들이 50세 이하였다. 평균추적기간은 22개월(4-106개월)이었다. 에스트로겐수용체는 111명(56.1%)의 환자에서 양성하였고, 프로게스테론수용체는 88명(44.4%)에서 양성이었다. 전이된 장기 중 골 전이가 121명(61.6%)에서 관찰되어 가장 많았으며, 다른 장기로의 전이 된 소견 없이 골 전이만 있는 환자는 61명(30.8%)이었다. 123명(62.1%)이 폐, 뇌, 간 등 내장 장기로 전이되었다. 수술을 받은 환자들과 받지 않은 환자들 간의 임상병리학적 특성, 즉 암의 크기, 호르몬 수용체, 전이된 장기 수 등에서는 양 군간에 차이가 없었다(Table 1).

수술을 받은 환자들 중에는, 89명(80.9%)이 유방전절제술을 받았고, 71명(64.5%)이 겨드랑이 림프절 절제술을 시행받았다. 102명(92.7%)의 환자들이 clear resection margin 또는 close margin을 확보하였다(Table 2). Close resection margin은 절제연이 1 mm 미만인 경우로 정의하였다. 원격전이에 대한 전이병변절제술을 받은 환자는 없었고, 한 명의 환자에서 간전이에 대한 고주파절제술(radiofrequency ablation)을 시행하였다.

평균 생존율은 수술받은 군에서 67개월(95% confidence interval [CI], 57-121개월)이었고, 수술 받지 않은 군에서 42개월(95% CI, 31-53개월)이었다( $p=0.0287$ ) (Figure 1). 4기 유

**Table 1.** Patient characteristics (n=198)

Variables	Surgery (%) n=110	Non-surgery (%) n=88	p-value
Age			0.491
≤50	66 (60)	57 (64.8)	
>50	44 (40)	31 (35.2)	
Tumor size			0.259
TX	0 (0)	2 (1.1)	
T1	10 (9.4)	7 (8.5)	
T2	29 (27.4)	29 (35.4)	
T3	37 (34.9)	20 (24.4)	
T4	30 (28.3)	24 (29.3)	
ER			0.659
Positive	60 (58.3)	51 (61.4)	
Negative	43 (41.7)	32 (38.6)	
PR			0.334
Positive	52 (50.5)	36 (43.4)	
Negative	51 (49.5)	47 (56.6)	
HER2 status			0.361
Negative	38 (35.8)	22 (30.1)	
1+	21 (19.8)	23 (31.5)	
2+	18 (17)	11 (15.1)	
3+	29 (27.4)	17 (23.3)	
Number of metastasis site			0.652
1 site	66 (60)	50 (56.8)	
≥2 site	44 (40)	38 (43.2)	
Visceral metastases			0.694
Yes	67 (60.9)	56 (63.6)	
No	43 (39.1)	32 (36.4)	
Site of metastases			
Bone	62 (56.4)	59 (67)	0.126
Brain	3 (2.7)	4 (4.5)	0.491
Liver	23 (20.9)	31 (35.2)	0.025
Lung	43 (39.1)	37 (42)	0.674
Bone only	37 (33.6)	24 (27.3)	0.335
Systemic therapy			
Chemotherapy			0.144
Yes	108 (98.2)	83 (94.3)	
No	2 (1.8)	5 (5.7)	
Hormonal therapy			0.004
Yes	59 (53.6)	29 (33)	
No	51 (46.4)	59 (67)	
Trastuzumab			0.593
Yes	26 (23.6)	18 (20.5)	
No	84 (76.4)	70 (79.5)	
Radiation therapy			0.000
Yes	33 (30)	4 (4.5)	
No	77 (70)	84 (95.5)	
Preop chemotherapy	66 (59.1)		

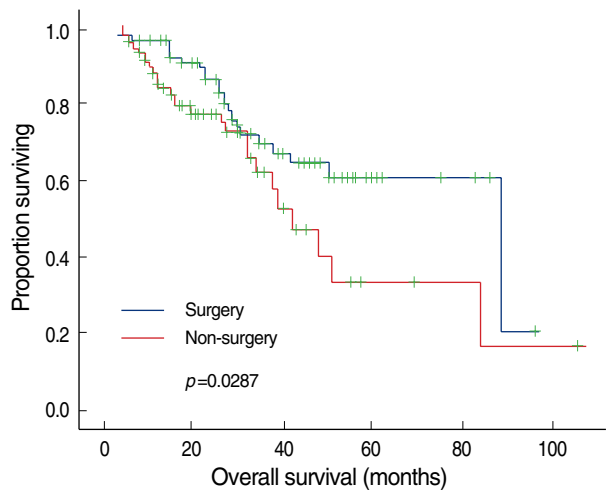
ER=estrogen receptor; PR=progesteron receptor; Preop=preoperative.

방암에서 생존율에 영향을 미치는 요인을 분석하기 위해 단변량 분석을 시행하였고, 원발종양에 대한 수술을 시행한 경우, 호르몬수용체가 양성인 경우, 호르몬치료를 시행한 경우, trastuzu-

**Table 2.** Surgical treatment variables

Variables	No. (%)
Type of surgery	
Radical or modified radical	75 (68.2)
Simple mastectomy	14 (12.7)
Breast conserving	20 (18.2)
Not evaluable	1 (0.9)
Method for axillary node evaluation	
Not done	12 (10.9)
SLNBx	24 (21.8)
ALND	71 (64.5)
Not evaluable	3 (2.8)
Margin status	
Clear RM	93 (84.5)
Positive RM	4 (3.6)
Close RM	9 (8.2)
Not evaluable	4 (3.6)

SLNBx=sentinel lymph node biopsy only; ALND=axillary lymph node dissection; RM=resection margin.



**Figure 1.** Unadjusted overall survival by surgery status. Kaplan-Meier survival curves for surgery and non-surgery groups are shown.

mab 치료를 시행한 경우에 유의하게 생존율이 높았고, 간전이기가 있는 경우에 유의하게 생존율이 낮았다(Table 3).

수술 여부, 에스트로겐수용체, 전이된 장기의 수, 내장 장기의 전이 여부, trastuzumab 치료 등의 요인을 보정한 다변량분석을 통해 4기 유방암의 생존율에 독립적으로 영향을 미치는 인자들을 조사하였다. 다변량분석에서도 역시 원발종양의 수술적 제거 여부가 생존율에 영향을 주는 독립적인 인자였으며(HR, 0.55; p=0.041) (Figure 2), 또한 에스트로겐수용체 양성인 경우와 trastuzumab 치료를 한 경우도 4기 유방암의 생존율을 통계적으로 유의하게 증가시키는 인자로 확인되었다(Table 4). 표에는

**Table 3.** Univariate analysis for overall survival in stage IV breast cancer

Variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Surgery	0.55 (0.32-0.95)	0.033
Age (>50 vs. ≤50)	1.14 (0.66-1.98)	0.641
ER	0.51 (0.28-0.9)	0.022
No. of metastasis site	1.21 (0.7-2.1)	0.498
Bone only metastasis	0.67 (0.36-1.22)	0.190
Liver metastasis	1.76 (0.98-3.16)	0.059
Visceral metastasis	1.46 (0.82-2.59)	0.199
Hormonal therapy	0.34 (0.19-0.62)	<0.0001
Trastuzumab treatment	0.31 (0.1-1.0)	0.050
Tumor size (>2 vs. ≤2 cm)	1.92 (0.68-5.48)	0.219

CI=confidence interval; ER=estrogen receptor.

**Table 4.** Multivariate analysis for overall survival in stage IV breast cancer\*

Characteristics	Hazard ratio (95% CI)	p-value
Surgery	0.55 (0.31-0.98)	0.041
ER	0.44 (0.25-0.8)	0.006
Trastuzumab	0.28 (0.08-0.9)	0.033

\*Variables adjusted in Cox model were surgery, estrogen receptor (ER), visceral metastases, number of metastases, and trastuzumab treatment.

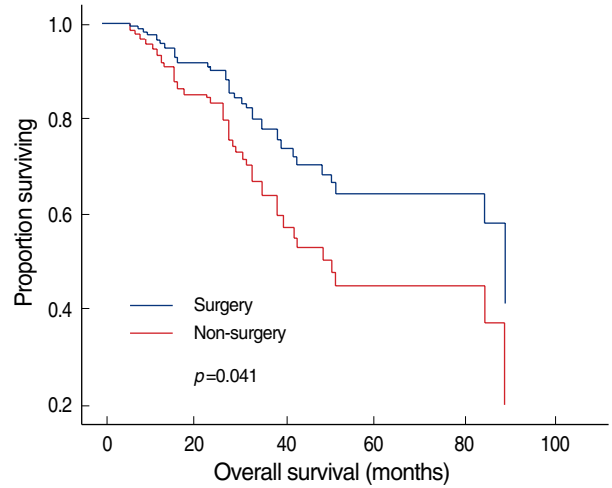
포함되지 않았으나, 절제연에 종양의 침범이 없었던 102명 환자 들만을 대상으로 하여 비수술군과 비교하였을 때에는 수술적 절제 여부만이 다변량분석에서 통계학적으로 의미 있는 인자로 밝혀졌다(HR, 0.55; 95% CI, 0.30-0.99;  $p=0.049$ ).

### 고 찰

본 연구를 통해서, 4기 유방암에서 원발종양의 수술적 치료를 받은 군이 항암화학요법, 호르몬요법 등의 전신치료만을 받은 군 보다 생존율이 통계학적으로 유의하게 높다는 것을 증명하였다. 이러한 현상은 다른 치료나, 호르몬 수용체 발현 여부, 내장 전이 여부, 전이 장기의 수 등을 고려하여 보정했을 때에도 동일하게 관찰되었다.

과거에 전이 유방암에서 수술적인 치료를 기피했던 이유는 원 발종양의 제거가 전이 병소의 성장을 촉진시킨다고 알려졌기 때문이다.(3,4) Demicheli 등(19)은 수술 등의 조작술이 혈관신생에 영향을 주고, 성장인자의 분비를 촉진시켜 전이 병소의 성장을 촉진시킨다고 하였다.

그러나 최근 들어 후향적인 분석을 통해 4기 유방암에서 수술 적인 치료가 생존율을 증가시킨다는 보고가 계속되고 있다. Blanchard 등(11)은 전이 유방암에서 수술을 시행한 군의 평균 생존 율이, 시행하지 않은 군보다 통계학적으로 유의하게 높음을 보고



**Figure 2.** Adjusted overall survival by surgery status. Survival curves are derived from Cox model, adjusted for surgery status, estrogen receptor, visceral metastases, number of metastatic sites and trastuzumab treatment.

하였다(27.1개월 vs. 16.8개월,  $p<0.0001$ ). Babiera 등(7)도 원 발 종양의 제거가 metastatic progression-free survival을 통계학적으로 유의하게 증가시킨다고 보고하였다(Relative risk, 0.54; 95% CI, 0.38-0.77;  $p=0.0007$ ). 또한, Rapiti 등(6)도 음성절제연을 확보한 원발 종양의 수술적 제거 시에는 수술을 받지 않은 군보다 사망률이 40% 감소한다고 보고하였으며(HR, 0.6; 95% CI, 0.4-1.0;  $p=0.049$ ), 특히 뼈에만 전이가 있는 경우에 더욱 명백하다고 보고하였다(HR, 0.2; 95% CI, 0.1-0.4;  $p=0.001$ ). 그러나, Bafford 등(10)은 수술을 받은 군에서 생존율이 통계학적으로 유의하게 높긴 했지만(HR, 0.47;  $p=0.003$ ; 평균 4.13년 vs. 2.36년), 수술 전에 이미 4기로 진단된 환자들과 수술 전에는 3기 이하로 판단되었으나 수술 후에 4기로 진단된 환자 들을 비교하여 보았을 때, 수술 후에 4기 유방암으로 진단된 환자 들에서만 생존율이 증가하는 것을 보고 하였다(수술 후 4기 진단 vs. 수술 전 4기 진단 vs. 수술 안한 군의 평균 생존율=4.05년 vs. 2.41년 vs. 2.36년;  $p=0.18$ ). 저자들은 병기 이동에 따른 오류(stage migration bias)의 결과라고 고찰하였다. 즉, 수술군에서는 3기의 환자들이 수술 후의 병기 결정을 위한 검사에 의해 4기로 이동한 환자들 때문에 생존율이 좋다는 것이다.

기존 보고에서 전이성 유방암의 생존기간은 대략 진단 후 16-24개월이었으나(20) 최근의 논문을 살펴보면 생존기간이 이전보다 길어지고 있으며, 이는 이전에 없던 새로운 항암제나 표적치료제와 같은 효과적인 전신치료 약물들이 개발되어 사용되고 있기 때문이다(21,22). 본 연구에서도 4기 유방암 환자의 5년 생존율이 51.2%로 높게 나타났다. 표적치료 등 효과적인 전신치료제가 더욱 발전할 경우 수술과 같은 국소치료가 계속 효과가 있을지에

대해서는 앞으로 지켜볼 필요가 있을 것이다.

본 연구를 포함한 후향적인 분석들은 선택오차(selection bias)를 조정할 수 없는 큰 단점을 갖고 있다. 나이가 젊거나, 전신마취에 악영향을 미칠만한 동반 질환이 없거나, 항암화학요법 같은 전신치료에 반응이 좋은 경우 등, 예후가 좋을 것으로 예측되는 환자들에게 선택적으로 수술을 시행했을 가능성을 배제할 수 없다. 이런 선택오차를 최소화하기 위해 본 연구에서는 생존율에 영향을 미치는 여러 요인들, 즉 수술여부, 에스트로겐수용체, 내장 장기의 전이, 전이된 장기의 수, trastuzumab 치료 등을 보정하여 다변량분석을 시행하였다.

선택오차를 없애는 가장 좋은 방법은 무작위 임상 시험을 시행하는 것이다. 본 연구와 같이 후향적 연구 결과가 계속 나오고 있음에도 불구하고 잘 디자인된 무작위 임상시험이 늦어지고 있는데 대한 비판이 제기되고 있다. (23) 유방암 수술은 수술 소요 시간도 짧고 다른 암보다는 수술로 인한 합병증이 매우 낮다. 본 연구의 결과처럼 4기 유방암에서 원발 종양의 제거가 생존율을 증가시킨다면 대상이 되는 환자군에서 적극적인 전신치료와 함께 수술적인 치료를 병합하는 것을 고려해 볼 만하다.

## 결 론

본 연구를 통해서, 4기 유방암에서 원발 종양을 수술적으로 제거한 경우, 생존율이 높음을 확인하였다. 전향적 무작위 임상 시험을 통해 4기 환자의 생존율에 미치는 수술의 효과를 입증하고, 수술적 치료를 받을 적절한 대상 환자군과 수술의 적정시기 등을 확립하는 연구가 필요한 시점이다.

## 참고문헌

1. Korean Breast Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2006-2008. Vol. 1. Seoul: Korean Breast Cancer Society; 2008. p.5-7.
2. Breast cancer treatment (PDQ): stage IIIB, inoperable IIIC, IV, recurrent, and metastatic breast cancer. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page8>. accessed July 25th, 2009.
3. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res* 1989;49:1996-2001.
4. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994;79:315-28.
5. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-6.
6. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-9.
7. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bemstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
8. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-94.
9. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3345-51.
10. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:7-12.
11. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247:732-8.
12. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.
13. Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without post-mastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292-9.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
15. Hotta T, Takifuji K, Arie K, Yokoyama S, Matsuda K, Higashiguchi T, et al. Potential predictors of long-term survival after surgery for patients with stage IV colorectal cancer. *Anticancer Res* 2006;26:1377-83.
16. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V,

- McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-9.
17. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Alfieri S, Carriero C, Malerba M, et al. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients. *Am Surg* 1999;65:352-5.
18. Dauplat J, Le Bouëdec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19:42-8.
19. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *Br J Cancer* 2001;85:490-2.
20. Bland KI. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd ed. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
21. Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barelrier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14 year period. *J Clin Oncol* 2004;22:3302-8.
22. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
23. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694-6.